

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Attorney Docket No: 40072-0003

Applicant(s): Kazumi YAMAMOTO *et al.*

Confirmation No.: 7891

Appl. No.: 10/681,192

Group Art Unit: 1625

Filing Date: October 9, 2003

Examiner: To be assigned

Title: HALOGEN-SUBSTITUTED QUINOLINE DERIVATIVES AND
ECTOPARASITE CONTROL AGENT

CLAIM FOR CONVENTION PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

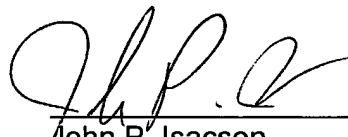
The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in the following foreign country is hereby requested, and the right of priority provided in 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of said original foreign application:

Japanese Patent Application No. 2001-114459 filed April 12, 2001.

Respectfully submitted,

February 3, 2004
Date



John P. Isacson
Reg. No. 33,715

HELLER EHRMAN WHITE & MCAULIFFE
1666 K Street, N.W., Suite 300
Washington, DC 20006
Phone: (202) 912-2000
Fax: (202) 912-2020
Customer No. 26633

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 1 年 4 月 1 2 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 1 - 1 1 4 4 5 9
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 1 - 1 1 4 4 5 9]

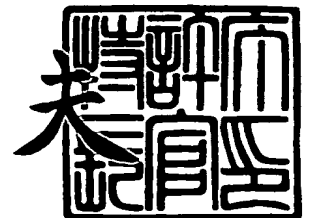
出 願 人 明 治 製 菓 株 式 会 社
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 0 月 3 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 0 5 4 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1629

【提出日】 平成13年 4月12日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A01N 43/00

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社
 薬品総合研究所内

 【氏名】 山本 一美

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 明治製菓株式会社
 薬品総合研究所内

 【氏名】 尾山 和彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000006091

 【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

 【代表者】 北里 一郎

 【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008305

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

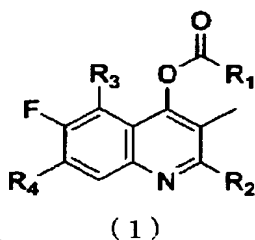
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規寄生虫防除剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1)

【化 1】



[式中、 R_1 はハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基またはハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルコキシ基を表わし、 R_2 はハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表わし、 R_3 、 R_4 のいずれか一方は水素原子を表わし、残りの一方はフッ素原子または塩素原子を表わす]で示されるハロゲン置換キノリン誘導体。

【請求項 2】 哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除のためへの請求項 1 に記載のハロゲン置換キノリン誘導体の使用。

【請求項 3】 請求項 1 に記載の化合物の少なくとも 1 つ以上を有効成分として含有する、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、哺乳動物および鳥類に寄生する有害生物の防除に有用な新規ハロゲン置換キノリン誘導体およびそれを有効成分として含有する外部寄生虫防除剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

哺乳動物および鳥類に寄生する外部寄生虫は、栄養不良、衰弱、体重減少、

産卵率の低下などの症状をもたらす。このような外部寄生虫に対し、従来多くの防除剤が開発されているが、近年薬剤感受性の低下などが顕著となり、効果が高く安全な新規薬剤が求められている。

日本特許第2633377号には構造類似のキノリン誘導体の農園芸用の殺虫剤としての発明があるが、動物に寄生する有害生物に対する防除に関しては何ら開示されていない。また本発明に関するハロゲン置換キノリン誘導体の防除効果について何ら開示されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

防除効果が高く、安全な動物の外部寄生虫防除剤を提供することにある。

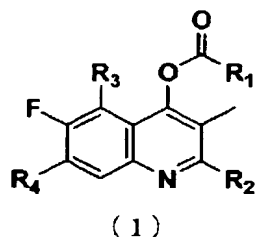
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意検討した結果、4-アシルオキシキノリンのある特定の位置にハロゲン置換基を有する誘導体が、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫に対し優れた防除効果を示すことを見だし、本発明を完成した。

すなわち、式(1)

【化2】



[式中、 R_1 はハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基またはハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルコキシ基を表わし、 R_2 はハロゲンにより置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表わし、 R_3 、 R_4 のいずれか一方は水素原子を表わし、残りの一方はフッ素原子または塩素原子を表わす]で示される新規ハロゲン置換キノリン誘導体、これら新規化合物の哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除への使用、およびこれらの

少なくとも1つ以上を有効成分として含有する、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除剤に関するものである。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明において、

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子を示す。

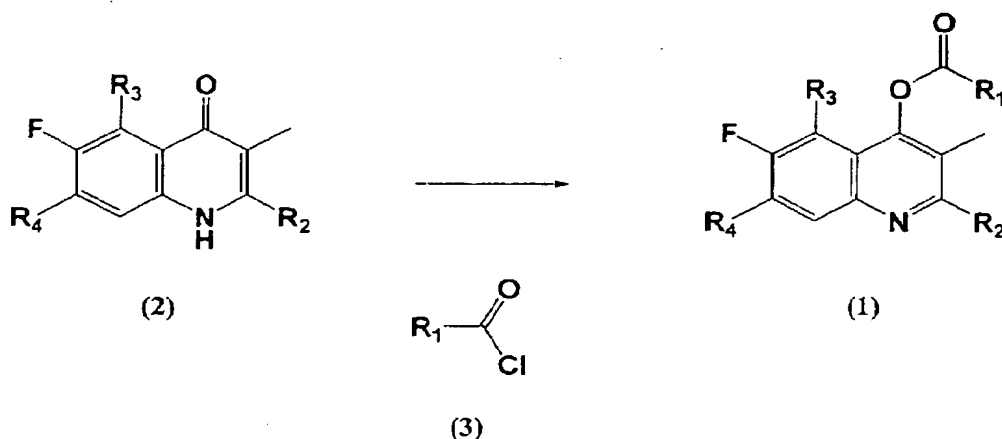
「炭素数1～4のアルキル基」とは、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの直鎖アルキル基、例えばイソプロピル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基などの分岐アルキル基、例えばシクロプロピル基、1-メチルシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基などのシクロアルキル基を示す。

「炭素数1～4のアルコキシ基」とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの直鎖アルコキシ基、例えばイソプロポキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基などの分岐アルコキシ基、例えばシクロプロポキシ基、1-メチルシクロプロポキシ基、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルオキシ基などのシクロアルコキシ基を示す。

【0006】

式(1)で示される本発明化合物は、特開平3-128355記載の公知の方法に準じて下記のスキームの方法により製造することができる。

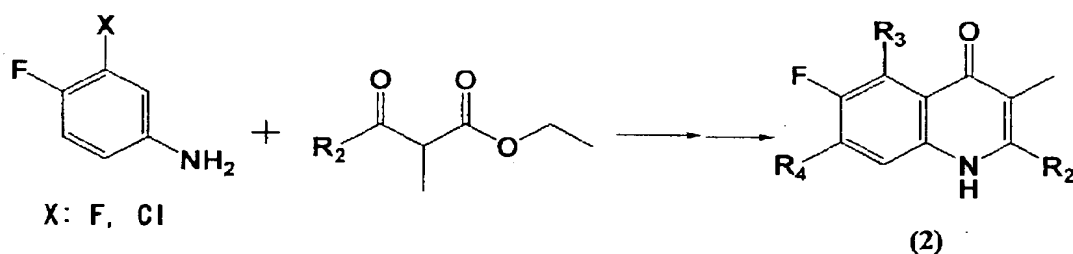
【化3】



【0007】

すなわち、式(2)で示される化合物を式(3)で示される試薬で塩基存在下で反応する事により合成した。式中 $R_1 \sim R_4$ は前記記載と同意義を表す。ここで、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジンなどの有機アミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムなどの無機アルカリが挙げられる。また原料である式(2)の化合物は公知の方法、すなわち、J. Am. Chem. Soc. 70, 2402(1948)、Tetrahedron Lett. 27, 5323(1986)に準じて、市販の3,4-ジハロゲン置換アニリンを原料として合成した。

【化4】



【0008】

式(3)で示される試薬は式(2)で示される化合物に対して1~50当量で、好ましくは1~10当量の範囲で用いるのが望ましい。反応は、反応に関与しない有機溶媒、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシド中において、0℃~140℃の範囲の温度で実施することができる。

【0009】

式(1)で示される本発明化合物は、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ラクダ、ロバ、イヌ、ネコ、ウサギ、サル、モルモット、ハムスターなどの哺乳動物およびニワトリ、アヒル、ガチョウ、シチメンチョウなどの鳥類などに寄生する外部寄生虫、例えばケモノジラミ類(Haematopinus spp.)、ケモノホソジラミ類(Linognathus spp.)、ヒトジラミ類(Pediculus spp.)、ケジラミ類(Phthirus spp.)などのシラミ目(Anoplura)、例えばニワトリハジラミ(Meno

pon spp.)、ニワトリオオハジラミ (Eomenacanthus)、ネコハジラミ (Felicola spp.)、ウシハジラミ (Damalina spp.) などのハジラミ目 (Mallophaga)、例えばネコノミ類 (Ctenocephalides spp.)、ニワトリフトノミ類 (Echidnophaga spp.)、ヒトノミ類 (Pulex spp.) などのノミ目 (Siphonaptera)、例えばコイタマダニ (Rhipicephalus spp.)、フタトゲチマダニ (Haemaphysalis longicornis)、オウシマダニ (Boophilus spp.)、オオマダニ (Amblyomma spp.)、アミメマダニ (Dermacentor spp.)、マダニ (Ixodes spp.)、ヒメダニ (Argas spp.)、トリサシダニ (Ornithonyssus sylviarum) などの寄生ダニ、例えばワクモ (Dermanyssus spp.)、キュウセンヒゼンダニ (Psoroptes spp.)、ヒゼンダニ (Sarcoptes spp.)、ネコショウヒゼンダニ (Notoedres spp.)、ニワトリヒゼンダニ (Knemidocoptes spp.) などのメソスチグマタ (Mesostigmata)、例えばメクラアブ (Chrysops spp.)、ウシアブ類 (Tabanus spp.)、サシバエ (Stomoxys spp.)、キンバエ (Lucilia spp.)、クロバエ類 (Calliphora spp.)、オビキンバエ (Chrysomia spp.)、ニクバエ (Sarcophaga spp.)、ウマバエ (Gastrophilus spp.)、ヒツジバエ類 (Oestrus spp.)、シラミバエ類 (Hippobosca spp.) などの双翅目 (Diptera) を防除するために使用することができる。

【0 0 1 0】

また、これらの外部寄生虫が、哺乳動物および鳥類の体内に寄生することが時々観察されるが、このような場合の防除をも本発明は含むものである。

【0 0 1 1】

本発明化合物を用いて、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫を防除するときは、本発明化合物を任意の剤型にして、経口投与、注射（筋肉内、皮下、静脈内、腹腔内）などの非経口投与、例えば浸漬、スプレー、入浴、洗浄、滴下 (pouring-on) 及びスポッティング (spotting-on) 並びにダスティング (dusting) などの経皮投与、経鼻投与、または例えば細片、プレート、バンド、カラー、イヤーマーク (ear mark)、リム (limb) ・バンド、標識装置などを用いた成形製品にて、予防的並びに治療的に行うことができる。

【0 0 1 2】

本発明化合物を用いて調製される任意の剤型としては、例えば粉剤、粒剤、水和剤、ペレット、錠剤、大丸薬、カプセル剤、活性化合物を含む成形製品などの固体調製物、例えば注射用液剤、経口用液剤、皮膚上または体腔中に用いる液剤、ポアーオン及びスポットーオン組成物、フロアブル剤、乳剤などの溶液調製物、例えば軟膏剤、ゲルなどの半固体調製物などがある。

【0 0 1 3】

固体調製物は、主に経口投与あるいは水などで希釈して経皮投与にあるいは環境処理にて用いられる。固体調製物は、活性化合物を必要ならば補助剤を加えて適当な賦形剤と共に混合し、そして所望の形状に変えることにより調製できる。適当な賦形剤としては、例えば炭酸塩、炭酸水素塩、リン酸塩、酸化アルミニウム、シリカ、粘土などの無機物質、糖、セルロース、粉碎された穀物、でん粉などの有機物質がある。

【0 0 1 4】

注射用液剤は、静脈内、筋肉内及び皮下に投与される。

注射用液剤は、活性化合物を適当な溶媒に溶解させ、そして必要ならば可溶化剤、酸、塩基、緩衝用塩、酸化防止剤及び保護剤などの添加剤を加えることにより調製できる。適当な溶媒としては、水、エタノール、ブタノール、ベンジルアルコール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、N-メチルピロリドン並びにこれらの混合物、生理学的に許容し得る植物油、注射に適する合成油などがあげられる。可溶化剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化されたヒマシ油及びポリオキシエチル化されたソルビタンエステルなどがあげられる。保護剤には、ベンジルアルコール、トリクロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル及びn-ブタノールなどがある。

【0 0 1 5】

経口液剤は直接または希釈して投与する。注射用液剤と同様に調製することができる。

フロアブル剤、乳剤、などは直接または希釈して経皮的に、または環境処理にて投与される。

【0 0 1 6】

皮膚上で用いる液剤は、滴下し、広げ、すり込み、噴霧し、散布するか、または浸漬（浸漬、入浴または洗浄）により塗布する。これらの液剤は注射用液剤と同様に調製できる。

ゲルは皮膚上に塗布するか、もしくは広げるか、または体腔中に導入する。ゲルは注射用液剤について上記したように調製した溶液に、軟膏状の粘稠性を有する透明な物質を生じさせるに十分なシクナーを加えることにより調製できる。

滴下（Pour-on）及び点下（spot-on）組成物は皮膚の限定された場所に滴下するか、または噴霧し、これにより活性化合物を皮膚に浸漬させそして全身的に作用させる。

滴下組成物は、活性化合物を適当な皮膚適合性溶媒または溶媒混合物に溶解するか、懸濁させるかまたは乳化することにより調製できる。必要ならば、着色剤、吸収促進物質、酸化防止剤、光安定剤および接着剤などの補助剤を加える。

【0017】

適当な溶媒としては、水、アルカノール、グリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジル、ジプロピレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、アセトン、メチルエチルケトン、芳香族および／または脂肪族炭化水素、植物または合成油、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンまたは2,2-ジメチル-4-オキシメチレン-1,3-ジオキソランなどがあげられる。吸収促進物質には、DMSO、ミリスチン酸イソプロピル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、シリコーン油、脂肪族エステル、トリグリセリドおよび脂肪アルコールなどがあげられる。酸化防止剤には、亜硫酸塩、メタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールおよびトコフェロールなどがあげられる。

【0018】

乳剤は、経口投与、経皮投与または注射として投与する。

乳剤は、活性化合物を疎水性相または親水性相に溶解させ、このものを適当な乳化剤により、必要ならば更に着色剤、吸収促進物質、保護剤、酸化防止剤、遮

光剤および増粘物質などの補助剤と共に他の相の溶媒と均質化することにより調製できる。

疎水性相（油）としては、パラフィン油、シリコーン油、ゴマ油、アーモンド油、ヒマシ油、合成トリグリセリド、ステアリン酸エチル、アジピン酸ジ-n-ブチリル、ラウリル酸ヘキシル、ペラルゴン酸ジプロピレングリコール、分枝鎖状の短鎖長脂肪酸と鎖長C16～C18の飽和脂肪酸とのエステル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、鎖長C12～C18の飽和脂肪アルコールのカプリル／カプリン酸エステル、ステアリン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、オレイン酸エチル、乳酸エチル、ワックス状脂肪酸エステル、フタル酸ジブチル、アジピン酸ジイソプロピル、イソトリデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコール、オレイルアルコールなどがあげられる。

親水性相としては、水、プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトールなどがあげられる。

乳化剤としては、例えばポリオキシエチル化されたヒマシ油、ポリオキシエチル化されたモノオレフィン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシエチル、アルキルフェールポリグリコールエーテルなどの非イオン性界面活性剤、例えばN-ラウリルβ-イミノジプロピオン酸二ナトリウム、レシチンなどの両性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、脂肪アルコール硫酸エーテル、モノ／ジアルキルポリグリコールオルトリン酸エステルのモノエタノールアミン塩などの陰イオン性界面活性剤、例えば塩化セチルトリメチルアンモニウムなどの陽イオン性界面活性剤などがあげられる。

【0 0 1 9】

他の補助剤として、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアクリレート、アルギネート、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテル、無水マレイン酸の共重合体、ポリエチレングリコール、ワックス、コロイド状シリカなどがあげられる。

これらの製剤は、他の殺虫剤例えば有機リン系殺虫剤、カーバメート系殺虫剤

、ピレスロイド系殺虫剤と混合して調製することもできる。

【0 0 2 0】

式 (1) で示される本発明化合物の実施例、製剤例、試験例を以下に例示するが、本発明はそれらに限定されるものではない。

【0 0 2 1】

【実施例】

実施例1 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 6, 7 - ジフルオロキノリン (化合物 1)、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 5, 6 - ジフルオロキノリン (化合物 2)

3, 4 - ジフルオロアニリン 3.18 g とエチル - 2 - メチルプロピオニルアセテート 3.9 g をトルエン (50ml) 中、ボロントリフリオリドエーテレート 0.3ml 存在下 3 時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中 3 0 分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジフルオロキノリン、および 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジフルオロキノリンの混合物を 1.9 g 得た。60% 水素化ナトリウム 20mg をジメチルホルムアミド 2ml に懸濁し、得られた 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジフルオロキノリン、および 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5, 6 - ジフルオロキノリンの混合物 100mg をジメチルホルムアミド 2ml に懸濁させ、氷冷下滴下する。1 時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド 70 μ l を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲル C - 200 (100ml ; 溶出溶媒 n - ヘキサン - 酢酸エチル (10:1)) で精製し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 6, 7 - ジフルオロキノリン (化合物 1) を 78.8mg、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 5, 6 - ジフルオロキノリン (化合物 2) を 17.8mg 得た。表 2 に ¹H-NMR データを記す。

【0 0 2 2】

実施例 2 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - アセチルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン(化合物3)

実施例1の方法で得られた2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン5.5gをメタノール50mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム2.5gを水50mlに溶かした水溶液を加え、50℃で3時間攪拌する。放冷後50mlの水にあけ、1N塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン5.1gを得た。60%水素化ナトリウム96mgをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、得られた2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン446mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、アセチルクロリド188.4mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC - 200(100ml；溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - アセチルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン(化合物3)を168.6mg得た。表2に¹H-NMRデータを記す。

【 0 0 2 3 】

実施例 3 2 - エチル - 3 - メチル - 4 - アセチルオキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン(化合物12)

実施例1の方法で得られた2 - エチル - 3 - メチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン1gをメタノール10mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム0.5gを水10mlに溶かした水溶液を加え、50℃で3時間攪拌する。放冷後50mlの水にあけ、1N塩酸で中和した後、析出した沈殿を濾取し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン700mgを得た。60%水素化ナトリウム96mgをテトラヒドロフラン20mlに懸濁し、得られた2 - エチル - 3 - メチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン446mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、アセチルクロリド200mgを加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去した。得られた粗生成物を、ワコーゲルC - 200(100ml；溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - アセチルオキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン(化合物12)を424mg得た。表 2 に¹H-NMRデータを記す。

【 0 0 2 4 】

実施例 4 2,3 - ジメチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン(化合物15)、2,3 - ジメチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン(化合物16)

3,4 - ジフルオロアニリン5.16 g とエチル - 2 - メチルアセトアセテート5.76 g をトルエン(80ml)中、ボロントリフリオリドエーテレート0.3ml存在下3時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中30分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、2,3 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン、および2,3 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジフルオロキノリンの混合物を4.0 g 得た。60%水素化ナトリウム230mg をテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、得られた2,3 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン、および2,3 - ジメチル - 4 - ヒドロキシ - 5,6 - ジフルオロキノリンの混合物1g をテトラヒドロフラン20mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド600mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC - 200(200ml；溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2,3 - ジメチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン(化合物15)を890mg、2,3 - ジメチル - 4 - シクロプロパンカルボニルオキシ - 5,6 - ジフルオロキノリン(化合物16)を90.6mg得た。表 2 に¹H-NMRデータを記す。

【 0 0 2 5 】

実施例 5 2,3 - ジメチル - 4 - アセチルオキシ - 6,7 - ジフルオロキノリン(化合物17)

60%水素化ナトリウム230mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、実施例6の方法で得た2,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン、および2,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-5,6-ジフルオロキノリンの混合物1gをテトラヒドロフラン20mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、アセチルクロリド450mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC-200(200ml; 溶出溶媒 n-ヘキサン-酢酸エチル(10:1))で精製し、2,3-ジメチル-4-アセチルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン(化合物17)を262.5mg得た。表2に¹H-NMRデータを記す。

【0026】

実施例6 2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン(化合物18)、2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン(化合物19)

3-クロロ-4-フルオロアニリン2.91gとエチル-2-メチルプロピオニルアセテート3.16gをトルエン(60ml)中、ボロントリフリオリドエーテレート0.3ml存在下3時間還流し、得られた反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去した。得られた中間体をジフェニルエーテル中30分還流し、放冷後析出物を減圧下濾取し、2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン、および2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリンの混合物を820mg得た。60%水素化ナトリウム90.3mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁し、得られた2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン、および2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリンの混合物400mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、アセチルクロリド180 μ lを加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC-200

(100ml; 溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン(化合物18)を17.5mg、2-エチル-3-メチル-4-アセチルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン(化合物19)を44.6mg得た。表2に¹H-NMRデータを記す。

【0027】

実施例7 2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン(化合物20)、2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン(化合物21)

60%水素化ナトリウム90.3mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、実施例6の方法で得た2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン、および2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリンの混合物400mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、氷冷下滴下する。1時間攪拌した後、シクロプロパンカルボニルクロリド240mgを加え、室温にて15時間攪拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC-200(200ml; 溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン(化合物20)を245.4mg、2-エチル-3-メチル-4-シクロプロパンカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン(化合物21)を129.2mg得た。表2に¹H-NMRデータを記す。

【0028】

実施例8 2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン(化合物22)、2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリン(化合物23)

60%水素化ナトリウム96mgをテトラヒドロフラン5mlに懸濁し、実施例6の方法で得た2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6-フルオロ-7-クロロキノリン、および2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5-クロロ-6-フルオロキノリンの混合物480mgをテトラヒドロフラン10mlに懸濁させ、氷冷下滴下する

。1時間撹拌した後、クロロギ酸イソプロピル300mgを加え、室温にて15時間撹拌した。反応液を水にあけ、酢酸エチルにて抽出し、得られた酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、減圧下溶媒を留去する。得られた粗生成物を、ワコーゲルC - 200 (200ml ; 溶出溶媒 n-ヘキサン - 酢酸エチル(10:1))で精製し、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - イソプロポキシカルボニルオキシ - 6 - フルオロ - 7 - クロロキノリン(化合物22)を345.1mg、2 - エチル - 3 - メチル - 4 - イソプロポキシカルボニルオキシ - 5 - クロロ - 6 - フルオロキノリン(化合物23)を170.7mg得た。表2に¹H-NMRデータを記す。

【0029】

実施例9

実施例2および3の方法で得た4-ヒドロキシ体を原料として、同様に以下の化合物を合成した。表1にその結果を記す。表2に¹H-NMRデータを記す。

【0030】

【表 1】

表 1 実施例一覧

#	化合物名	原料	試薬	収量
4	2-エチル-3-メチル-4-プロピオニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg プロピオニルクロリド	222 mg 209.9 mg
5	2-エチル-3-メチル-4-バレリルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg バレリルクロリド	289.2 mg 204.5 mg
6	2-エチル-3-メチル-4-シクロブタンカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg シクロブタンカルボニルクロリド	284.4 mg 221.6 mg
7	2-エチル-3-メチル-4-イソバレリルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg イソバレリルクロリド	289.2 mg 253.1 mg
8	2-エチル-3-メチル-4-メトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg クロロギ酸メチル	226.8 mg 429.4 mg
9	2-エチル-3-メチル-4-エトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg クロロギ酸エチル	260.4 mg 518.4 mg
10	2-エチル-3-メチル-4-ブトキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg クロロギ酸ノルマルブチル	327.6 mg 568.7 mg
11	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-6,7-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-6,7-ジフルオロキノリン	446 mg クロロギ酸イソプロピル	294 mg 452.3 mg
13	2-エチル-3-メチル-4-ブトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5,6-ジフルオロキノリン	250 mg クロロギ酸ノルマルブチル	170 mg 328.4 mg
14	2-エチル-3-メチル-4-イソプロポキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5,6-ジフルオロキノリン	250 mg クロロギ酸イソプロピル	200 mg 363.2 mg
24	2-エチル-3-メチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	2-エチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-5,6-ジフルオロキノリン	112 mg クロロギ酸メチル	100 mg 80 mg
25	2,3-ジメチル-4-メトキシカルボニルオキシ-5,6-ジフルオロキノリン	2,3-ジメチル-4-ヒドロキシ-5,6-ジフルオロキノリン	200 mg クロロギ酸メチル	150 mg 228.9 mg

#: 化合物 No.

【0031】

【表2】

表2 実施例 1H-NMR データ一覧

#	1H-NMR data : δ (ppm) from TMS in CDCl ₃
1	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.43(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.26(3H,s), 2.06(1H,m), 1.36(3H,t,J=7.5Hz), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
2	7.79(1H,m), 7.45(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.7Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.30(3H,s), 2.01(1H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.29(2H,m), 1.13(2H,m)
3	7.80(1H,m), 7.40(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.2Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.51(3H,s), 2.67(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
4	7.78(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.6Hz), 2.81(2H,q,J=7.5Hz), 2.25(3H,s), 1.40(3H,t,J=7.5Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
5	7.79(1H,m), 7.38(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.5Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.77(2H,t,J=7.3Hz), 2.25(3H,s), 1.86(2H,m), 1.52(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 1.03(3H,t,J=7.3Hz)
6	7.80(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.6Hz), 3.62(1H,m), 3.00(2H,m), 2.56(2H,m), 2.48(2H,m), 2.25(3H,s), 2.15(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
7	7.79(1H,m), 7.37(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.2Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.66(2H,d,J=7.1Hz), 2.34(1H,m), 2.26(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.14(6H,d,J=6.6Hz)
8	7.80(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.00(3H,s), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.32(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
9	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.51(1H,dd,J1=10.5Hz,J2=8.3Hz), 4.39(2H,q,J=7.0Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.32(3H,s), 1.45(3H,t,J=7.0Hz), 1.37(3H,t,J=7.4Hz)
10	7.79(1H,dd,J1=10.9Hz,J2=7.5Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.3Hz), 4.33(2H,t,J=6.8Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.31(3H,s), 1.78(2H,m), 1.48(2H,m), 1.37(3H,t,J=7.5Hz), 1.00(3H,t,J=7.5Hz)
11	7.78(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.6Hz), 7.50(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.5Hz), 5.02(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.31(3H,s), 1.43(6H,d,J=6.4Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
12	7.81(1H,m), 7.46(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.3Hz), 2.45(3H,s), 2.30(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
13	7.82(1H,m), 7.47(1H,dd,J1=17.8Hz,J2=9.5Hz), 4.33(2H,t,J=6.6Hz), 3.00(2H,q,J=7.6Hz), 2.36(3H,s), 1.78(2H,m), 1.49(2H,m), 1.38(3H,t,J=7.5Hz), 0.99(3H,t,J=7.3Hz)
14	7.83(1H,m), 7.48(1H,dd,J1=18.0Hz,J2=9.7Hz), 5.03(1H,m), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 1.43(6H,d,J=6.3Hz), 0.73(3H,t,J=7.5Hz)
15	7.74(1H,dd,J1=11.0Hz,J2=7.7Hz), 7.43(1H,dd,J1=10.8Hz,J2=8.6Hz), 2.69(3H,s), 2.23(3H,s), 2.05(1H,m), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
16	7.77(1H,m), 7.45(1H,m), 2.70(3H,s), 2.28(3H,s), 2.01(1H,m), 1.28(2H,m), 1.13(2H,m)
17	7.75(1H,dd,J1=11.2Hz,J2=7.5Hz), 7.40(1H,dd,J1=10.7Hz,J2=8.2Hz), 2.70(3H,s), 2.51(3H,s), 2.24(3H,s)
18	8.13(1H,d,J=7.1Hz), 7.37(1H,d,J=9.3Hz), 2.99(2H,q,J=7.4Hz), 2.51(3H,s), 2.27(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
19	7.98(1H,dd,J1=9.3Hz,J2=5.4Hz), 7.47(1H,t,J=9Hz), 3.00(2H,q,J=7.5Hz), 2.48(3H,s), 2.28(3H,s), 1.37(3H,t,J=7.6Hz)
20	8.11(1H,d,J=7.1Hz), 7.59(1H,d,J=9.3Hz), 2.98(2H,q,J=7.6Hz), 2.26(3H,s), 2.04(1H,m), 1.36(3H,t,J=7.6Hz), 1.29(2H,m), 1.18(2H,m)
21	8.00(1H,m), 7.46(1H,t,J=9.0Hz), 2.99(2H,q,J=7.5Hz), 2.29(3H,s), 2.06(1H,m), 1.37(3H,t,J=7.6Hz), 1.27(2H,m), 1.14(2H,m)
22	8.12(1H,d,J=7.1Hz), 7.69(1H,d,J=9.2Hz), 5.02(1H,m), 2.99(2H,q,J=7.3Hz), 2.31(3H,s), 1.43(6H,d,J=6.1Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
23	7.98(1H,m), 7.46(1H,t,J=8.9Hz), 5.04(1H,m), 3.00(2H,q,J=7.4Hz), 2.34(3H,s), 1.42(6H,d,J=6.4Hz), 1.37(3H,t,J=7.5Hz)
24	7.83(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=13.9Hz,J2=9.8Hz), 3.99(3H,s), 3.00(2H,t,J=7.3Hz), 2.37(3H,s), 1.38(3H,t,J=7.5Hz)
25	7.81(1H,m), 7.49(1H,dd,J1=17.7Hz,J2=9.5Hz), 3.99(3H,s), 2.71(3H,s), 2.34(3H,s)

: 化合物NO.

【0032】

【製剤例】

製剤例 1 WP (分散性粉末) 調製物:

化合物 2	25 重量%
ジイソブチルナフタレンスルホン酸ナトリウム	1 重量%
n-ドデシルベンゼンスルホン酸カルシウム	10 重量%
アルキルアリール ポリグリコールエーテル	12 重量%
ナフタレンスルホン酸ホルマリン縮合物のナトリウム塩	3 重量%
エマルジョン型シリコーン	1 重量%
二酸化ケイ素	3 重量%
カオリン	45 重量%

【0033】

製剤例 2 水溶性濃厚剤調製物

化合物 2	20 重量%
ポリオキシエチレンラウリルエーテル	3 重量%
ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム	3.5 重量%
ジメチルスルホキシド	37 重量%
2-プロパノール	36.5 重量%

【0034】

製剤例 3 噴霧用液剤

化合物 2	2 重量%
ジメチルスルホキシド	10 重量%
2-プロパノール	35 重量%
アセトン	53 重量%

【0035】

製剤例 4 経皮投与用液剤

化合物 1	5 重量%
ヘキシレングリコール	50 重量%
イソプロパノール	45 重量%

【0036】

製剤例 5 経皮投与用液剤

化合物 2	5 重量%
プロピレングリコールモノメチルエーテル	5 0 重量%
ジプロピレングリコール	4 5 重量%

【 0 0 3 7 】

【試験例】

試験例 1 トリサシダニ (*Ornithonyssus sylviarum*) の防除効果

パスツールピペットの先端をパラフィルムで封印し、ピペット上部から所定濃度に希釈したサンプルのアセトン溶液を流し込んだ。1 分後に先端のパラフィルムを外して薬液を排出し、ピペットを風乾後、ピペット上端に脱脂綿を挿入し、ピペット内に吸血成ダニ10頭を放飼した。先端をヘマトシールで封印後、ピペットを飽和硫酸アンモニウム溶液が下部に入ったデシケーターにいれ、暗黒下 2 5℃で保存した。処理 2 4 時間後に実体顕微鏡下でダニを観察し、生死を判定し、死虫率 (%) を算出した。結果を表 3 に記す。

【表 3】

表 3 トリサシダニの防除効果

化合物番号	濃度	死虫率 (%)
1	50ppm	80
2	50ppm	100
12	50ppm	100
14	50ppm	100
16	50ppm	80
19	50ppm	100
21	50ppm	100
24	50ppm	100
25	50ppm	100
比較例*	50ppm	30

比較例* 特許第 2633377 号中の化合物36

【 0 0 3 8 】

【発明の効果】

哺乳動物、および鳥類に寄生する外部寄生虫は、栄養不良、衰弱、体重減少、産卵率の低下などの症状をもたらすことが知られており、従来多くの防除薬剤が

開発されているが、近年薬剤感受性の低下などが顕著となっている。本発明では、4-アシルオキシキノリンのある特定の置換基にジハロゲン置換を有する化合物を、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫に対し優れた防除効果を示す新規寄生虫防除剤として提供する。

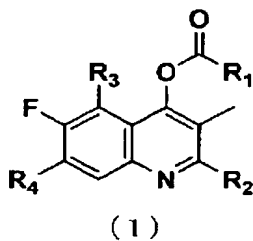
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 哺乳動物および鳥類に寄生する外部寄生虫に対して高い防除効果を有する外部寄生虫防除剤を提供する。

【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、 R_1 はハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基またはハロゲン原子により置換されていてもよい炭素数1～4のアルコキシ基を表わし、 R_2 はハロゲンにより置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表わし、 R_3, R_4 のいずれか一方は水素原子を表わし、残りの一方はフッ素原子または塩素原子を表わす]で示されるハロゲン置換キノリン誘導体、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除のためへの使用、および該化合物の少なくとも1つ以上を有効成分として含有する、哺乳動物および鳥類の外部寄生虫防除剤を提供する。

特願 2 0 0 1 - 1 1 4 4 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 6 0 9 1]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社